

Tadeusz M. Zielonka

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Komentarz do pracy A. Dubaniewicz i G. Moszkowskiej: „Analiza częstości występowania alleli DRB i DQ u chorych na sarkoidozę i gruźlicę płuc z terenu północnej Polski”

Commentary to the article of A. Dubaniewicz and G. Moszkowska:
„Analysis of occurrence of DRB and DQ alleles in sarcoidosis
and tuberculosis from Northern Poland”

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 460–461

Z dużym uznaniem należy odnieść się do badań Dubaniewicz i Moszkowskiej nad genetycznymi uwarunkowaniami zachorowań na sarkoidozę i gruźlicę, które przyniosły interesujące wyniki opublikowane w „Pneumonologii i Alergologii Polskiej” [1]. Poszerzają one wiedzę o udziale czynników genetycznych w patogenezie obu chorób, a także, podobnie jak wcześniejsze prace w innych krajach, wskazują najczęstsze genotypy chorych na sarkoidozę i gruźlicę w polskiej populacji. Jest wiele argumentów przemawiających za tym, że nie tylko zachorowanie na sarkoidozę, lecz również na gruźlicę, wiąże się z czynnikami genetycznymi [2, 3]. Nie można jednak zgodzić się z opinią przedstawioną przez autorki pracy w dyskusji, sugerującą, że wyniki badań epidemiologicznych dotyczących sarkoidozy i gruźlicy potwierdzają uzyskane przez nie wyniki badań genetycznych. Częste występowanie sarkoidozy w krajach północnych nie musi być związane z rzadkim występowaniem gruźlicy na tych terenach. Konsekwencją takiej tezy byłby wzrost zapadalności na sarkoidozę wraz ze zmniejszeniem zachorowalności na gruźlicę, a nie obserwuje się takiego zjawiska. Epidemiologia gruźlicy zmienia się dynamicznie i w XIX wieku choroba nie występowała w Afryce, będąc wówczas bardzo rozpowszechnioną w Europie Zachodniej. Trudno przypuszczać, aby w tych czasach liczne były zachorowania na sarkoidozę u Afrykańczyków, a rzadkie u Europejczyków. Gruźlica występuje dwa razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, a w sarkoidozie nie stwierdza się odwrotnych proporcji. Choć występowanie obu chorób wiąże się z pre-

dyspozycją genetyczną, to jednak wydaje się, że autorki zbyt pochopnie powiązały wyniki badań genetycznych w tych chorobach z sytuacją epidemiologiczną. Aktualnie uważa się, że określony układ genów HLA (*human leukocyte genes*) nie jest powiązany z podatnością na zachorowanie na sarkoidozę, lecz usposabia do wystąpienia określonej postaci choroby (np. HLA-DQB1*0201 i HLA-DRB1*0301 wiąże się z ostrą postacią choroby i dobrym rokowaniem) [4].

Ocena sytuacji epidemiologicznej w omawianym artykule jest zbyt powierzchowna i przedstawia tylko dane służące poparciu tezy autorek. W krajach skandynawskich stwierdza się często sarkoidozę, a rzadko gruźlicę, ale reguła ta nie sprawdza się już w krajach śródziemnomorskich, w których sarkoidoza występuje bardzo rzadko, ale zapadalność na gruźlicę jest zróżnicowana — od dużej liczby zachorowań na Półwyspie Iberyjskim do małej w Grecji czy we Włoszech [3, 5]. Najwięcej zachorowań na gruźlicę stwierdza się w Indiach [5], a równocześnie w regionie tym zapadalność na sarkoidozę jest zbliżona do krajów europejskich [6]. W Stanach Zjednoczonych Amerykanie pochodzenia afrykańskiego znacznie częściej, w porównaniu z przedstawicielami rasy białej, chorują zarówno na sarkoidozę, jak i gruźlicę [2, 7]. Dubaniewicz i Moszkowska uzasadniają swoją tezę również twierdzeniem, że w Polsce gruźlica występuje często, a sarkoidoza rzadko. Jednak autorzy cytowanych przez nie prac podkreślają, że dostępne obecnie dane są obarczone dużym niedoszacowaniem i występowanie sarkoidozy w Polsce jest prawdopodobnie znacznie większe.

Autorki, rozwijając hipotezę o przeciwstawnej w sarkoidozie i gruźlicy ekspresji poszczególnych alleli antygenów zgodności tkankowej powiązanej z występowaniem tych chorób, nie wspominają o opisywanych przypadkach współistnienia obu zachorowań [8, 9]. Wielokrotnie postulowano, że sarkoidoza jest powodowana przez prątki gruźlicy, czego dowodem miało być wyizolowanie materiału genetycznego prątka w zmienionych chorobowo narządach [10]. Autorki marginalnie potraktowały ten aspekt, podobnie jak udział w etiopatogenezie sarkoidozy innych antygenów, takich jak *Propionibacterium acnes*, wirusów, a także nieorganicznych antygenów (np. beryl, talk, cyrkon), które mogą powodować sarkoidozę lub zmiany bardzo podobne (beryloza) [11, 12]. Gruźliczopodobne ziarniniaki spotykane są nie tylko w gruźlicy czy sarkoidozie, lecz również w wielu innych chorobach, a nasza wiedza o udziale czynników genetycznych w rozwoju tego typu odpowiedzi jest jeszcze bardzo mała [13].

Obserwowana przez Dubaniewicz i Moszkowską przeciwstawna dystrybucja poszczególnych alleli u chorych na gruźlicę i sarkoidozę może być przypadkowa i dotyczyć jedynie polskiej populacji. Nawet wykazanie statystycznie znamiennych powiązań nie musi oznaczać, że osoby z określonym genotypem zakażone prątkiem zachorują na gruźlicę, a z innym — na sarkoidozę. Z podobnym problemem spotkaliśmy się już w latach 50. XX wieku, kiedy poszukiwano wyjaśnienia przyczyny występowania sarkoidozy głównie w krajach północnych. Wykazano wówczas korelację pomiędzy występowaniem sarkoidozy i zalesieniem sosną, z czego wysnuto utrzymującą się przez wiele lat hipotezę, że powodem choroby jest ekspozycja na pyłki sosny. Wyniki dalszych badań nigdy nie potwierdziły tej hipotezy [14]. Należy zatem z dużą ostrożnością interpretować uzyskane wyniki badań

genetycznych i nie wysnuwać zbyt śmiałych wniosków. Mimo pewnych podobieństw pomiędzy sarkoidozą i gruźlicą, o których piszą autorki, istnieją również dość istotne różnice [15]. Wciąż nierozstrzygnięty jest udział czynników genetycznych, a także zakażeń (w tym spowodowanych prątkiem gruźlicy) w rozwoju sarkoidozy. Konieczne są dalsze badania wyjaśniające etiologię tej choroby oraz jej powiązania z gruźlicą.

Piśmiennictwo

1. Dubaniewicz A., Moszkowska G. Analiza częstości występowania alleli DRB i DQ u chorych na sarkoidozę i gruźlicę płuc z terenu północnej Polski. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 13–21.
2. Rowińska-Zakrzewska E. Wybrane aspekty genetycznej podatności na gruźlicę. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005; 73: 193–197.
3. Rybicki B.A., Maliarik M.J., Major M., Popovich J., Iannuzzi M.C. Epidemiology, demographics, and genetics of sarcoidosis. *Semin. Respir. Infect.* 1998; 13: 166–173.
4. Sato H., Grutters J.C., Pantelidis P. i wsp. HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002; 27: 406–412.
5. WHO. Global Tuberculosis Control. Surveillance, planning, financing. WHO Report 2004. Geneva, Switzerland, ISBN 92 4 156264 1.
6. Jindal S.K., Gupta D., Aggarwal A.N. Sarcoidosis in developing countries. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6: 448–454.
7. Reich J.M., Johanson R.E. Incidence of clinically identified sarcoidosis in a northwest United States population. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1996; 13: 173–177.
8. Hatzakis K., Siafakas N.M., Bouros D. Miliary sarcoidosis following miliary tuberculosis. *Respiration* 2000; 67: 219–222.
9. Winck J.C., Delgado L., Shiang T., Carvalho A., Rodrigues F.F. Sarcoidosis-tuberculosis association: a case report. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1996; 51: 120–122.
10. Mangiapan G., Hance A.J. Mycobacteria and sarcoidosis: an overview and summary of recent molecular data. *Sarcoidosis* 1995; 12: 20–37.
11. Nakata Y., Kataoka M., Kimura I. Sarcoidosis and *Propionibacterium acnes*. *Nippon Rinsho* 1994; 52: 1492–97.
12. Newman L.S. Metal that cause sarcoidosis. *Semin. Respir. Infect.* 1998; 13: 212–220.
13. Popper H.H. Epithelioid cell granulomatosis of the lung: new insights and concepts. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 32–46.
14. Cummings M.M. An evaluation of the possible relationship of pine pollen to sarcoidosis (a critical summary). *Acta Med. Scand. Suppl.* 1964; 425: 48–50.
15. Zielonka T.M. Porównanie odpowiedzi immunologicznej w sarkoidozie i gruźlicy — zarys. *Alergia Astma Immunologia* 2002; 7: 141–145.

W odpowiedzi na komentarz Pana Dr. Zielonki

Bardzo dziękuję Dr. Tadeuszowi Zielonce za zainteresowanie okazane naszemu artykułowi: „Analiza częstości występowania alleli DRB i DQ u chorych na sarkoidozę i gruźlicę płuc z terenu północnej Polski” [1]. Praca ta stanowi składową mojej rozprawy habilitacyjnej, w której przedstawiłam hipotezę udziału białek szoku termicznego prętka gruźlicy w etiopatogenezie sarkoidozy (SA) [1–7]. Zgodnie z tą hipotezą, którą przyjęto z dużą aprobatą na Konferencji WASOG 2008 w Atenach, istnieje możliwość zróżnicowanej prezentacji tych samych antygenów, białek szoku termicznego prętka gruźlicy (Mtb-hsp), w kontekście różnych genotypów HLA i non-HLA (*NRAMP1* — gen kodujący białko naturalnej odpowiedzi związanej z makrofagami 1) i w konsekwencji różnej immunoreaktywności wobec tych antygenów, co prowadzi do rozwoju SA albo gruźlicy (TB) [1–7]. Udział Mtb-hsp w indukcji procesów autoimmunizacyjnych w etiopatogenezie sarkoidozy wydaje się wysoce prawdopodobny [1–7].

Pragnę odpowiedzieć na zarzuty Dr. Zielonki dotyczące innych przyczyn SA, których nie wyszczególniłam w komentowanym artykule, oraz „marginalnie potraktowanych innych badań na obecność DNA *M. tuberculosis*” [1].

Ponieważ tytuł tej pracy brzmi: „Analiza częstości występowania alleli DRB i DQ u chorych na sarkoidozę i gruźlicę płuc z terenu północnej Polski”, szczegółowe omawianie innych czynników etiologicznych SA i zagadnień, które nie są związane z hipotezą stawianą w pracy, zaburzałoby przejrzystość artykułu, tym bardziej, że we wstępie komentowanej pracy zacytowałam doniesienia [1, 3, 4], w których rozważane są nie tylko inne przyczyny sarkoidozy, ale i wyniki dotychczas opublikowanych analiz na obecność materiału genetycznego prętka gruźlicy.

Mimo że w wymienionych badaniach własnych metodami molekularnymi nie stwierdziłam obecności *Mycobacterium tuberculosis* w większości badanych węzłów chorych na SA, to wykazałam obecność przeciwciał anty-Mtb-hsp70, –Mtb-hsp65 i –Mtb-hsp16 w tkankach chorych na SA oraz w TB, a także ich odmienny wpływ na immunoreaktywność tych pacjentów [3, 4]. W związku z powyższym, przeprowadziłam analizę predyspozycji genetycznych tych grup chorych [5–7]. Konsekwencją moich badań było wykazanie znamiennych różnic w częstości występowania nie tylko alleli HLA, ale i genu *NRAMP1* w SA oraz TB. Godna uwagi jest przeciwstawna częstość alleli DRB1*16, *11 i DQB1*02, *05 oraz alleli 2 i 3 promotora (GT)_n *NRAMP1* wśród naszych pacjentów [1, 7].

Otrzymane przez nas wyniki genotypowania pacjentów z SA i TB zostały poddane weryfikacji statystycznej, poprawce Bonferroniego, która eliminuje przypadkowość uzyskanych wyników, a którą to przypadkowość zarzucił Dr Zielonka. Nie mogę się zgodzić również z kolejną uwagą Autora komentarza, dotyczącą badania „jedynie polskiej populacji”. Wiadomo, że każda grupa etniczna i rasa posiada odrębny zestaw genów, który może warunkować pojawianie się tych samych chorób, związanych z obecnością różnych haplotypów [8]. Różnice mogą wynikać również z niezrównoważenia sprzężeń między genami, charakterystycznego dla danej grupy etnicznej, co udowodniłam w innej mojej pracy [9]. Dlatego w analizach genetycznych istotna jest homogenność etniczna badanych grup.

Nie mogę się zgodzić także ze zdaniem Autora komentarza, że „...określony układ genów HLA nie jest powiązany z podatnością na zachorowanie na sarkoidozę...”. Wiadomo, że w rozwoju ziarniny sarkoidalnej i gruźliczej istotne znaczenie ma prezentacja antygen(ów) w kontekście właśnie antygenów HLA limfocytom T [8, 10]. A w świetle ostatnich doniesień o znaczącej roli sekwencji aminokwasów w rowku wiążącym peptyd (Ag), HLA-DQPhe9 i –DRAla71, swoistych dla rozwoju sarkoidozy, powyższa uwaga poczyniona przez Dr. Zielonkę nie znajduje potwierdzenia [11].

Autor w swoim komentarzu napisał, że „Choć występowanie obu chorób wiąże się z predyspozycją genetyczną, to jednak wydaje się, że autorki zbyt pochopnie powiązały wyniki badań genetycznych w tych chorobach z sytuacją epidemiologiczną”. Ponieważ wykazałam w badaniach własnych [1–7], że te same antygeny prątka gruźlicy, Mtb-hsp, indukują odmienną odpowiedź immunologiczną u pacjentów z SA lub TB z różną predyspozycją genetyczną, logicznym było porównanie także rozprzestrzenienia się tych chorób w poszczególnych krajach na świecie. Stwierdziłam przeciwstawne wartości wskaźników zachorowalności na sarkoidozę i gruźlicę na terenie danego kraju (SA vs. TB na 100 000 mieszkańców), na przykład w Szwecji (64 vs. 5), Irlandii (33 vs. 9), Anglii (27 vs. 11), Stanach Zjednoczonych (10,9–35 vs. 4,3), Japonii (23 vs. 38) oraz w Chinach (11 vs. 208), Korei (0,1 vs. 180), Afryce (< 20 vs. 511), Hiszpanii (1,2 vs. 22), Portugalii (2 vs. 24), Grecji (ok. 2 vs. 18), Włoszech (1,0 vs. 7,5) i w Polsce (ok. 10 vs. 26,3) [12, 13]. Również przeciwstawny trend występowania SA oraz TB na północy oraz południu Japonii dowodzi wiarygodności mojej hipotezy [14, 15]. Ponadto przytoczone dane epidemiologiczne przeczą stwierdzeniu Autora komentarza, że „...reguła ta nie sprawdza się już w krajach śródziemnomorskich, w których sarkoidoza występuje bardzo rzadko, ale zapadalność na gruźlicę jest zróżnicowana — od dużej liczby zachorowań na Półwyspie Iberyjskim do małej w Grecji czy we Włoszech...”. Moim zamiarem nie była porównawcza analiza rozprzestrzenienia się SA i TB między krajami (różnymi grupami etnicznymi) czy rozwój SA i TB w czasie, a jedynie porównanie występowania SA i TB na terenie danego kraju, ze względu na ewentualny udział antygenów prątka gruźlicy w etiopatogenezie SA w danej grupie etnicznej o charakterystycznym dla niej genotypie.

Niezwykle rzadko odnotowuje się współistnienie u jednego pacjenta SA i TB. Moim zdaniem, może to wynikać z błędnej diagnozy tych dwóch chorób, która może być spowodowana brakiem serowacenia w ziarninie gruźliczej (tzw. gruźlica nabłonkowata) i/lub obecnością martwicy w ziarninie sarkoidalnej (*necrotizing sarcoid granulomatosis*) [16]. Brak badania histopatologicznego, wnikliwej oceny morfologicznej ziarniny oraz zmian radiologicznych i wyników innych badań dodatkowych u takich chorych może skutkować na przykład opublikowanymi opisami współistnienia SA i TB u tego samego pacjenta [17, 18]. Nie znamy również podłoża genetycznego (HLA, non-HLA) tych chorych. Być może współistnienie, a częściej sekwencyjne pojawianie się tych dwóch chorób zależy od dominacji polimorfizmów HLA i/lub non-HLA, charakterystycznych dla SA albo TB. Być może u tych chorych na SA włączone leczenie immunosupresyjne obniża odpowiedź Th1, co może doprowadzić do rozwoju TB. Z kolei początkowe pojawienie się gruźlicy, a następnie sarkoidozy może świadczyć o udziale mykobakteryjnych antygenów w indukcji procesu SA [18].

Moim zdaniem, brak albo współistnienie TB i/lub szczepień BCG (antygeny prątka gruźlicy, np. Mtb-hsp) na danym terenie może wpływać na rozwój procesu z autoagresji, zwłaszcza u osób z haplotypem A1/B8/DR3/DQ2(DQB1*0201/DQA1*0501)/DQ8(DQB1*0302/DQA1*0301) [omówiono w 2]. Za udziałem komponenty autoimmunizacyjnej w patogenezie SA przemawia także stwierdzona obecność przeciwciał anty-Mtb-hsp, immunokompleksów oraz przeciwciał narządowo-swoistych, które są wykrywane zarówno w materiale naszych chorych na SA, jak i w chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym [omówiono w 2]. Ponadto sarkoidoza towarzyszy często innym chorobom autoimmunizacyjnym. Również analogicznie do SA, procesy związane z autoagresją dotyczą młodych ludzi, zwłaszcza kobiet, u których poziom estrogenów nasila ekspresję antygenów HLA, co wzmacnia prezentację antygeny i powoduje przewagę odpowiedzi komórkowej, charakterystyczną dla SA [10, 12, 14]. Mimo że wśród naszych chorych na SA dominowali mężczyźni, najnowsze opracowania dotyczące SA [10, 12, 14] dowodzą przewagi kobiet chorujących na SA, z którym to faktem nie zgadza się Dr Zielonka w swoim komentarzu.

Ponadto potwierdzeniem hipotezy udziału komponenty autoimmunizacyjnej w etiopatogenezie sarkoidozy mogą być opublikowane badania [omówiono w 2], których wyniki są zgodne z przyjętymi obecnie kryteriami rozpoznania jednostki chorobowej jako choroby z autoagresji: możliwość przenoszenia SA wraz z przeszczepianym narządem, rozwój SA u zwierząt, którym podano dotchawiczo popłuczyny z BAL chorego na SA, rozwój nacieków limfocytarnych w narządach dotkniętych procesem chorobowym, częste współistnienie z innymi chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, zwiększone ryzyko zachorowania na SA

związane z obecnością poszczególnych antygenów HLA oraz poprawa po zastosowaniu terapii immunosupresyjnej.

W świetle powyższych danych zgadzam się z Autorem komentarza i uważam, że sarkoidoza różni się od gruźlicy w zakresie predyspozycji genetycznych, immunoreaktywności tych chorych, a przede wszystkim przeciwstawnej odpowiedzi pacjentów na leczenie immunosupresyjne. Zgadzam się również z opinią Dr. Zielonki, że powinny być prowadzone dalsze badania nad etiopatogenezą sarkoidozy. Dlatego też w ramach grantu europejskiego są one kontynuowane w zakresie immunogenetyki z udziałem naszej, gdańskiej, grupy pacjentów.

Anna Dubaniewicz

Katedra i Zakład Fizjopatologii AMG

Piśmiennictwo

- Dubaniewicz A., Moszkowska G. Analiza częstości występowania alleli DRB i DQ u chorych na sarkoidozę i gruźlicę płuc w tej samej grupie etnicznej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 13–21.
- Dubaniewicz A. Udział białek szoku termicznego *Mycobacterium tuberculosis* w etiopatogenezie sarkoidozy. *Akademia Medyczna w Gdańsku* 2007.
- Dubaniewicz A., Kämpfer S., Singh M. Serum anti-mycobacterial heat shock proteins antibodies in sarcoidosis and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)* 2006; 86: 60–67.
- Dubaniewicz A., Dubaniewicz-Wybieralska M., Sternau A. i wsp. *Mycobacterium tuberculosis* complex and mycobacterial heat shock proteins in lymph node tissue from patients with pulmonary sarcoidosis. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44: 3448–3451.
- Dubaniewicz A., Trzonkowski P., Dubaniewicz-Wybieralska M., Dubaniewicz A., Singh M., Myśliwski A. *Mycobacterium* heat shock proteins induce blood lymphocytes T subsets and Th1/Th2 cytokines: Comparison sarcoidosis with tuberculosis and controls. *Respirology* 2007; 12: 346–354.
- Dubaniewicz A., Trzonkowski P., Dubaniewicz-Wybieralska M., Dubaniewicz A., Singh M., Myśliwski A. Comparative analysis of mycobacterial heat shock proteins — induced apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in sarcoidosis and tuberculosis. *J. Clin. Immunol.* 2006; 26: 243–250.
- Dubaniewicz A., Jamieson S.E., Dubaniewicz-Wybieralska M., Fakiola M., Miller E.N., Blackwell J.M. Association between *SLC11A1* (formerly *NRAMP1*) and the risk of sarcoidosis in Poland. *Eur. J. Hum. Gen.* 2005; 13: 829–834.
- Müller-Quernheim J., Schürmann M., Hofmann S. i wsp. Genetics of sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2008; 29: 391–414.
- Dubaniewicz A., Moszkowska G., Szczerkowska Z. Frequency of DRB1- DQB1 two-locus haplotypes in tuberculosis: Preliminary report. *Tuberculosis (Edinb.)* 2005; 85: 259–267.
- Iannuzzi M.C.B., Rybicki A., Teirstein A.S. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2153–2165.
- Voorter C.E.M., Amicosante M., Berretta F., Groeneveld L., Drent L., van den Berg-Loonen E.M. HLA class II amino acid epitopes as susceptibility markers of sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2007; 70: 18–27.
- Sharma O.P. Sarcoidosis around the world. *Clin. Chest Med.* 2008; 29: 357–363.
- <http://www.who.int/countries/en>
- Hosoda Y., Yamaguchi M., Hiraga Y. Global epidemiology of sarcoidosis. What story do prevalence and incidence tell us? *Clin. Chest Med.* 1997; 18: 681–694.
- Hosoda Y., Sasagawa S., Yamaguchi T. Sarcoidosis and tuberculosis: epidemiological similarities and dissimilarities. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21: 85–93.
- <http://granuloma.homestead.com/sarcoidnecrosis.html>
- Papaetis G.S., Pefanis A., Solomon S., Tsangarakis I., Orphanidou D., Achimastos A. Asymptomatic stage I sarcoidosis complicated by pulmonary tuberculosis: a case report. *J. Med. Case Reports* 2008; 2: 226.
- Hatzakis K., Siafakas N.M., Bouros D. Miliary sarcoidosis following miliary tuberculosis. *Respiration* 2000; 67: 219–222.